

Aus der 3. Medizinischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses
München-Neuperlach

Chefarzt: Prof. Dr. med. P. Dieterle

DIE AUTONOME NEUROPATHIE BEI DIABETES
EINE UNTERSUCHUNG DES CARDIO-VASCULÄREN SYSTEMS

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Richard Maier

aus

East Orange / New Jersey / U.S.A.

München 1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. P. Dieterle

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. med. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.05.1986

Meinen Eltern

Hermann und Marianne Maier

Herrn Prof. Dr. P. Dieterle danke ich für die Überlassung des Dissertationsthemas; insbesondere auch dafür, daß er trotz vielfältiger Verpflichtungen jederzeit bereit war, mit mir über den Aufbau der Versuche, deren Durchführung und Auswertung zu diskutieren und durch wertvolle Anregungen ein Gelingen der Arbeit zu ermöglichen.

Für die gegenseitige Hilfe bei der Organisation und der Durchführung der Experimente danke ich meinem Kommilitonen und Kollegen Herrn J. Sklarek.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	3
2.	Material und Methoden	5
2.1	Auswahl und Vorbereitung der Patienten	5
2.2	Material und Gerätebeschreibung	6
2.2.1	zur Ruhefrequenzbestimmung	6
2.2.2	beim Vasalva Versuch	6
2.2.3	beim Schellong Versuch	8
2.2.4	Blutdruckmessung	9
3.	Tests und ihre Durchführung	10
3.1	Allgemeine Vorbedingungen	10
3.2	Versuche	10
3.2.1	Ruhefrequenzbestimmung	10
3.2.2	Vasalva Versuch	10
3.2.3	Kontrolliertes Atmen (Taktatmen)	11
3.2.4	Schellong Versuch	11
4.	Ergebnisse und Auswertung der Versuche	13
4.1	Auswertungsmodus der Versuche	13
4.1.1	Ruhefrequenz	13
4.1.2	Ruheblutdruck	13
4.1.3	Vasalva Versuch	13
4.1.4	Kontrolliertes Atmen - E:I-Ratio	13
4.1.5	Schellong Versuch	14
5.	Statistische Berechnungen	15
6.	Ergebnisse der Versuche und Gruppeneinteilung	16
6.1	Ruhefrequenz	16
6.2	Vasalva Versuch	17
6.3	Kontrolliertes Atmen	20

6.4	Schellong Versuch	25
6.4.1	Herzfrequenzänderung	25
6.4.2	Systolischer Blutdruck	31
7.	Diskussion	37
8.	Zusammenfassung	49
9.	Literaturverzeichnis	50

Lebenslauf

1. Einleitung

Bereits im Jahre 1864 erkannte man die schädigende Wirkung des Diabetes mellitus auf das Nervensystem (18). Es wurde hier erstmals vom Symptomkomplex der peripheren Neuropathie im Zusammenhang mit der Zuckerkrankheit berichtet.

Jedoch dauerte es bis 1945, als Rundles (21) erstmals den Zusammenhang zwischen Diabetes mellitus und Ausfallserscheinungen des autonomen Nervensystems erkannte und beschrieb.

Nachfolgende Studien zeigten, daß bis zu 70 % der Diabetiker eine Schädigung verschiedenen Grades des autonomen Nervensystems aufwiesen.

Die Pathogenese der Schädigung ist bis heute noch nicht restlos aufgeklärt. Prinzipiell jedoch scheinen zwei große Komponenten daran beteiligt zu sein. Zum einen die vaskuläre Läsion der Vasa nervorum. Hierbei führen lokale Ischämien zu einem Markscheidenuntergang mit nachfolgender Leitungsstörung der betroffenen Nerven. Die zweite Gruppe von Faktoren, die zur Funktionsstörung des Nervensystems führt, besteht aus verschiedenen schädigenden Stoffwechselmetaboliten des diabetischen Stoffwechsels.

Alle Organsysteme, die vom sympathischen bzw. vom parasympathischen Nervensystem beeinflusst sind, werden dadurch betroffen. Als Beispiele hierfür seien der Gastro-Intestinaltrakt, die exokrinen Drüsen, das Uro-Genitalsystem, die Temperaturregulation und insbesondere das cardio-vaskuläre System zu nennen.

Störungen treten anfänglich sehr diskret auf, häufig für den Betroffenen unmerklich. Dies ist um so fataler, als Diabetiker, die bereits Symptome einer autonomen Neuropathie zeigen, eine schlechte Prognose haben. Plötzliches Herz-Kreislaufversagen stellt bei dieser Gruppe eine häufige Todesursache dar (Ewing et al. 1976; 1980) (7;9).

Dem Behandelnden sollte daran gelegen sein, angehende Läsionen rechtzeitig zu erkennen und durch straffere Einstellung des Diabetikers eine weitere Progression zu verhindern oder zumindest zu verlangsamen.

Um den Grad der bereits vorhandenen Ausfälle zu bestimmen, ist es notwendig, Tests mit hoher Validität und Reliabilität zur Verfügung zu haben.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit sollte es sein, eine Möglichkeit zu finden, mit der der momentane Stand der Schädigung objektiviert werden kann. Die Tests durften weder invasiv sein, noch den Patienten belasten. Außerdem sollten sie mit einfachen Mitteln durchführbar sein, um in der Praxis angewendet werden zu können.

2. Material und Methoden

2.1 Auswahl und Vorbereitung der Patienten

Aus verfahrenstechnischen Gründen waren zur Durchführung der Versuche zwei Personen nötig. Deshalb wurde die Auswertung der Tests in zwei Gruppen aufgeteilt. Das Auswahlkriterium für die Gruppenzugehörigkeit war das Alter, das bei den hier beschriebenen Probanden zwischen dem fünfzigsten und dem fünfundsechzigsten Lebensjahr lag ($\bar{x} = 58 \pm 5,6$). Ältere Personen wurden nicht zum Test hinzugezogen, da bei ihnen die relativ häufige Multimorbidität dazu geführt hätte, alle pathologisch ausfallenden Ergebnisse dem Diabetes mellitus anzulasten. Die Dauer der Erkrankung war für die Auswahl ohne Belang, sie betrug im Mittel 12,75 Jahre, mit Werten zwischen 1,5 und 43 Jahren. Das Durchschnittskörpergewicht lag bei der Diabetikergruppe bei 68,3 kg ($\pm 11,1$ kg), das der Kontrollgruppe bei 69,9 kg ($\pm 9,3$ kg).

Bevor die Patienten zu den Tests zugelassen wurden, mußten einige weitere Ausschlußkriterien überprüft werden. Patienten mit Herzrhythmusstörungen jeglicher Art oder endokrinologischen Erkrankungen, wie z.B. die Hyperthyreose, die die Herzfunktion beeinflussen, konnten nicht teilnehmen. Des weiteren kamen Probanden mit frischen kardialen oder cerebralen Insulten sowie Patienten mit frischen Entzündungen oder floriden Infekten nicht in Frage. Die Patienten mußten außerdem fähig sein, zehn Minuten frei zu stehen, was in einem der Tests, wie später beschrieben, nötig sein würde.

Alle Medikamente, die in irgendeiner Weise Herzrhythmus oder Herzfrequenz verändern, mußten, soweit dies ärztlich zu verantworten war, 24 Stunden vor Beginn der Versuche abgesetzt werden.

Da von Insulin bekannt ist, daß es auch zu orthostatischen Reaktionen führen kann (1; 12), man den Patienten aber nicht der Gefahr einer exzessiven Hyperglykämie aussetzen wollte, setzte man den Versuchsbeginn mindestens zwei Stunden nach der letzten Insulininjektion an.

Bei allen 22 Diabetikern, die hier getestet wurden, handelte es sich um Patienten der III. Med. Abteilung des Krankenhauses Neu-perlach, München.

Das Vergleichskollektiv bestand aus 21 gesunden Personen der gleichen Altersgruppe mit einem Durchschnittsalter von 57 ($\pm 5,4$) Jahren. Jedem der freiwillig teilnehmenden Patienten wurde der Verlauf und das Ziel der Tests genau erklärt.

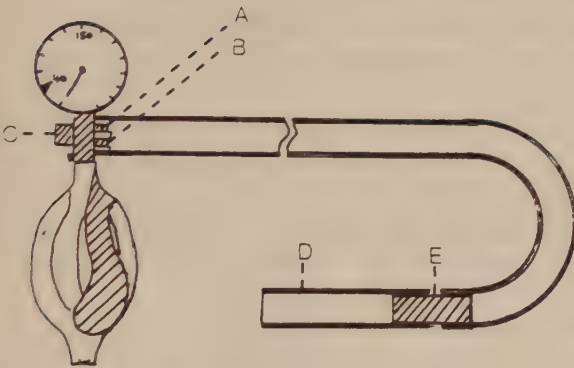
2.2 Material, Geräte und deren Anwendung

2.2.1 Ruhefrequenzbestimmung

Zur Aufzeichnung der Ruhefrequenz bzw. des Elektrokardiogramms wurde der "Hellige Multiscripiter EK 35" verwendet. Die Ableitung des EKGs erfolgte durch Anlegen von Elektroden an den Extremitäten. (Diese Form der Ableitung wurde auch in den folgenden Tests gewählt, da sich Brustwandelektroden bei Versuchen als wesentlich störanfälliger erwiesen.) Der Papierschub wurde mit 50 mm.sec gewählt. Die Auswertung der EKGs durch Messung der RR-Abstände erfolgte mittels eines Lineals mit einer Meßgenauigkeit von ca. 0,5 mm. Die Transformation von gemessenen RR-Abständen in Herzfrequenz erfolgte rechnerisch.

2.2.2 Valsalva-Versuch

- EKG-Gerät wie oben.
- ein modifiziertes Manometer zur Bestimmung des Preßdruckes. Es handelte sich dabei um das Anzeigeinstrument einer Blutdruckmanschette der Marke BOSO MANUELL 630/312, welches wie folgt umgebaut wurde (siehe Skizze 1)



- A - Manometeranschluß
- B - Verbindungsanschluß
zwischen Blasebalg
und der Staubbinde
- C - Nadelventil
- D - Mundstück
- E - Kupplungsstück

Skizze 1

Manometer zur Bestimmung des Preßdrucks

Über Anschluß (A), der beim Gebrauch des Manometers zum Blutdruckmessen die Staubbinde mit dem Manometer verbindet, und Anschluß (B), der den Blasebalg unterhalb des Anzeigenteils an die Staubbinde anschließt, wurde ein Plastikschauch mit einer Länge von 700 mm und einem Innendurchmesser von 16 mm gesteckt. Durch ein Kupplungsstück (E) am freien Ende des Schlauches konnte ein auswechselbares Mundstück (D) von 150 mm Länge angebracht werden.

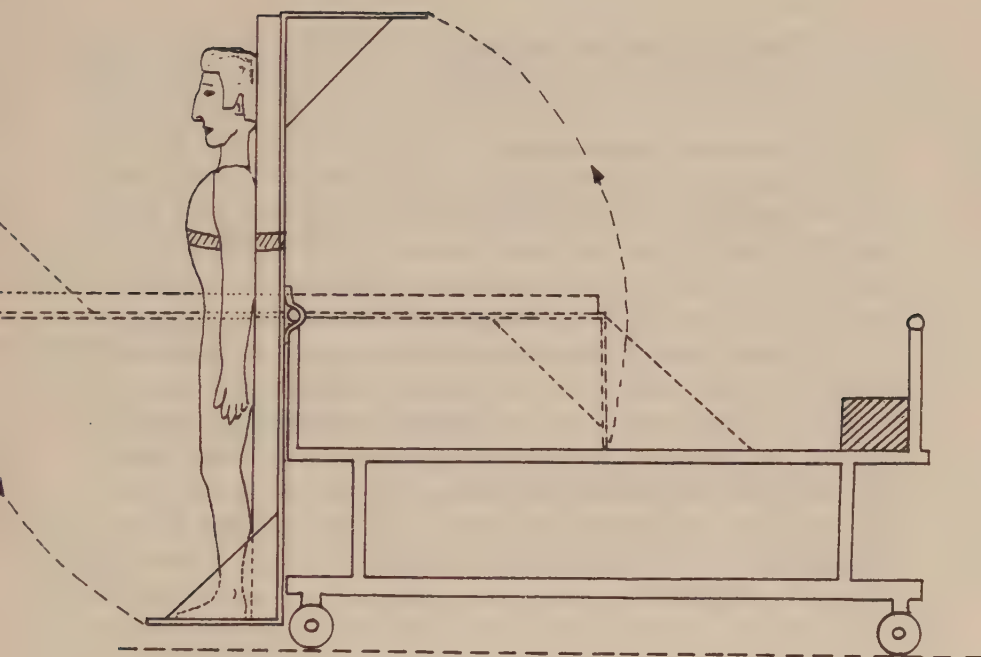
Damit während des Versuchs der Preßdruck nicht nur im Pharynx aufgebaut wurde, öffnete man das Nadelventil (C), das ursprünglich zum Ablassen der Luft aus der Staubbinde diente, ein wenig. Somit war der Proband gezwungen, die entweichende Luft mit Luft aus dem Thorax zu ergänzen. Dazu mußte er auch dort den Preßdruck von 40 mmHg erzeugen.

2.2.3 Schellong-Versuch (modifiziert)

Um den Probanden ohne aktive Bewegung seinerseits von der Horizontalen in die Vertikale bringen zu können, war ein Kippbett nötig. Hierzu wurde ein herkömmliches Krankenhausbett wie folgt umgebaut:

An der Querstange am Fußende des Krankenbettes wurde eine Spanplatte (200/85/3 cm) mittels zweier Schellen befestigt. Am Fußende der Platte wurde ein Querbrett im Winkel von 90° angebracht, auf dem der Proband nach dem Kippen in die Vertikale stehen konnte. Ein Querbrett am Kopfende der Spanplatte, das ebenfalls im 90° -Winkel angebracht wurde, aber auf der entgegengesetzten Seite, diente dazu, daß die spätere Liegefläche am Kopfende nicht abkippen konnte. Die Liegefläche wurde mit einer Schaumgummimatratze gepolstert. Am Kopfende des ursprünglichen Krankenbettes befestigten wir ein Eisengewicht von ca. 30 kp, um eine Instabilität während des Kippvorganges des Patienten zu vermeiden. Der Schwerpunkt der Spanplatte wurde so gewählt, daß ein auf der Liegefläche befindlicher Proband, der mit den Füßen das am Fußende befindliche Brett berührte, nicht ohne fremde Hilfe in die Vertikale kippen konnte. Eine zusätzliche Sicherung am Kopfende der Liegefläche wurde erst unmittelbar vor dem Kippvorgang in die Horizontale gelöst.

Um dem Patienten das mehr subjektive Gefühl des Vorüberkippens während des Hochstellens zu nehmen, sicherten wir ihn zusätzlich mit einem 4 cm breiten Haltegurt in Brusthöhe.



Skizze 2

Kippbett (modifiziertes Krankenbett; Beschreibung siehe 2.2.3)

2.2.4 Blutdruckmessung

Die Messung des Blutdrucks erfolgte syringomanometrisch durch die indirekte Methode von Riva-Rocci-Korotkow. Dazu wurde ein geeichtes "EKRA-Meter 630/305" mit einer Manschettenbreite von 130 mm benutzt.

3. Tests und ihre Durchführung

3.1 Allgemeine Vorbedingungen

Vor dem eigentlichen Versuchsbeginn wurde den Probanden 20 Minuten Zeit gegeben, sich auf dem horizontal gestellten Kippbett liegend zu entspannen. Die Raumtemperatur betrug ca. 24°C. Die Patienten und Probanden waren nur leicht bekleidet (Schlafanzug o.ä.). Während dieser Entspannungsphase legten wir an die Extremitäten die Elektroden für die EKG-Ableitung an und befestigten die Blutdruckmanschette am linken Oberarm eines jeden Probanden. Während der Versuche blieb die Manschette dort liegen und wurde nach jeder Messung nur entlüftet.

Am Ende dieser Vorbereitungszeit wurde der Blutdruck nach Riva-Rocci bestimmt und der gemessene Wert als **R u h e b l u t - d r u c k** bezeichnet.

3.2 Versuche

3.2.1 Ruhefrequenzbestimmung

Am liegenden Probanden wurde für zehn Sekunden ein Ruhe-EKG geschrieben und wie oben beschrieben ausgewertet.

3.2.2 Valsalva Versuch

Der Proband wurde angewiesen, in das Mundstück des modifizierten Manometers mit einem Preßdruck von 40 mmHg zu blasen. Den momentan aufgebrachten Druck konnte er dabei selbst am Manometer ablesen und gegebenenfalls korrigieren. Zur Selbstkontrolle mußten hyperope bzw. presbyope Probanden (gerade letztere in dieser Altersgruppe besonders häufig) ein geeignetes Augenglas tragen. Die Dauer des Versuchs betrug 15 Sekunden. Während dieser Zeit und den anschließenden 4 Minuten erfolgte eine EKG-Aufzeichnung zur Bestimmung der Herzfrequenzentwicklung (die erste Minute kontinuierlich, danach zu jeder vollen Minute für je 10 Sekunden).

Beginn und Ende des Valsalva-Manövers wurden auf dem EKG markiert. Während des Versuchs insbesondere während der EKG-Aufzeichnungen sollte sich der Proband nicht bewegen, damit die durch die Muskelbewegung ausgelösten Aktionspotentiale die EKG-Ableitungen nicht überlagerten. Deshalb war zu diesem Versuch eine zweite Person nötig, die Mundstück und Manometer für den Versuchsteilnehmer hielt.

3.2.3 Kontrolliertes Atmen

Zehn Minuten nach dem vorigen Versuch erfolgte das "kontrollierte Atmen" (= Taktatmen). Hier atmete der Proband auf Kommando innerhalb von fünf Sekunden maximal ein und hielt im inspirierten Zustand fünf weitere Sekunden den Atem an. Anschließend expirierte der Betreffende maximal innerhalb von wiederum fünf Sekunden und hielt am Ende nochmals für fünf Sekunden den Atem an. Während dieser Zeit lief parallel das EKG zur Aufzeichnung der Herzfrequenzentwicklung. Die einzelnen Phasen des Versuchs wurden auf dem EKG-Streifen markiert. Auch beim "kontrollierten Atmen" war der Proband, aus bereits oben erwähnten Gründen, gehalten sich nicht zu bewegen.

3.2.4 Schellong-Versuch (modifiziert)

Nach dem vorausgegangenen Versuch wurde wieder eine Ruhephase von 10 Minuten eingelegt. Vor dem nun folgenden Versuch wurden nochmals die Ruhefrequenz mittels einer EKG-Aufzeichnung über 10 Sekunden bestimmt. Daran anschließend erfolgte die Messung des Blutdrucks. Dieser Wert stellte den Ausgangswert 0 bei der Auswertung des Schellong-Versuchs dar.

Der Kippvorgang wurde manuell durchgeführt und dauerte ca. 3-5 Sekunden. Während dieser Zeit waren auch das EKG wegen der Überlagerung durch Muskelaktionspotentiale, die auch bei passivem Aufrichten des Patienten von der Horizontale in die Vertikale auftreten, nicht zu verwerten.

30 Sekunden nach Versuchsbeginn wurde erstmals der Blutdruck gemessen. Die zweite Messung erfolgte nach weiteren 30 Sekunden. Während der ersten Minute wurde die Herzfrequenzentwicklung mittels

des EKGs kontinuierlich aufgezeichnet. Weitere Bestimmungen des Blutdrucks erfolgten zu jeder vollen Minute in der 2, 3, 4, 5, 6, 7 und neunten Minute. Parallel dazu wurde jeweils ein EKG von 10 Sekunden Länge angefertigt.

Während des Versuchs sollte möglichst nicht gesprochen werden, um emotional verursachte Herzfrequenz- und Blutdruckveränderungen möglichst auszuschließen. Lediglich orthostatische Beschwerden wie Schwindel o.ä. sollten sofort gemeldet werden, um durch Zurückkippen des Bettes in die Horizontale den Grund für die Beschwerden zu beseitigen.

Diese modifizierte Art des Schellong-Versuches wurde deshalb mit einem Kippbett durchgeführt, da so die aktive Muskelarbeit des Aufrichtens entfiel und somit ein objektiveres Bild von der gegenregulativen Kapazität des Kreislaufs des Probanden gewonnen werden konnte.

Ein nochmaliges Zurückkippen in die Horizontale, wie es beim ursprünglichen Schellong-Versuch vorgesehen ist, wurde von uns nicht durchgeführt.

4. Ergebnisse und Auswertung der Versuche

4.1 Auswertungsmodus der Versuche

4.1.1 Ruhefrequenz

- die jeweiligen RR-Abstände wurden mittels eines Lineals gemessen und rechnerisch in die Herzfrequenz überführt.

4.1.2 Ruheblutdruck

- gemessen am linken Oberarm, siehe oben.

4.1.3 Valsalva-Preßversuch - Valsalva-Ratio

Die Auswertung der Meßergebnisse erfolgte nach der von Levin (1966) (14) beschriebenen Methode. Hier wird der Quotient aus dem längsten und dem kürzesten Pulsintervall während des Versuchs gebildet. Dieser gibt Auskunft über die Herzfrequenzvariabilität des Probanden bei physischen Belastungssituationen. Je größer der Wert, desto flexibler reagiert die betreffende Person auf die durch den Preßversuch erzeugte Erhöhung des intrathorakalen Drucks.

Bei Diabetikern mit Schädigung des autonomen Nervensystems wäre eine Verkleinerung des Wertes im Vergleich zum Normalkollektiv zu erwarten.

4.1.4 Kontrolliertes Atmen - E:I-Ratio

Auch hier werden die Herzfrequenzen in den einzelnen Versuchsphasen miteinander verglichen. Als E-Phase bezeichneten wir das Zeitintervall, in der der Proband expirierte, einschließlich der fünf Sekunden, in denen er im ausgeatmeten Zustand verweilte. I-Phase wurde der Zeitraum der Inspiration und die darauf folgenden fünf Sekunden genannt, in denen der Proband in maximaler Inspirationsstellung verblieb.

Zur Ermittlung der E:I-Ratio, die ebenfalls Auskunft über die Herzfrequenzvariabilität bei Veränderung des intrathorakalen Drucks gibt, wurde der größte RR-Abstand der E-Phase zum kleinsten RR-Intervall während der I-Phase ins Verhältnis gesetzt (E:I-Ratio).

4.1.5 Schellong-Versuch

Mit der Orthostasebelastung werden bei diesem Versuch die Suffizienz des sympathischen Teils des autonomen Nervensystems getestet. Das Kriterium hierfür ist das Zusammenspiel von Herzfrequenzänderung und Blutdruckänderung.

Unmittelbar vor dem Kippen des Probanden (siehe 3.2.4) wurde die Ruheherzfrequenz und der Ruheblutdruck im Liegen bestimmt. Die innerhalb der ersten 30 Sekunden nach dem Kippen auftretende maximale Herzfrequenzabweichung vom Ruhewert wurde als Maximalabweichung ($\Delta HR_{\max}$) bezeichnet. Des weiteren bezogen wir die Zeitpunkte nach einer, fünf und neun Minuten in die Auswertung unserer Meßergebnisse ein. Parallel zu jeder Herzfrequenzbestimmung wurde der Blutdruck gemessen.

5. Statistische Berechnungen

Die Signifikanz von Unterschieden zwischen den Mittelwerten der Diabetikergruppe und den nichtdiabetischen Kontrollpersonen wurde mit Hilfe des t-Tests nach Student bestimmt. Signifikante Unterschiede sind in den Graphiken und Tabellen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von maximal $p = 0,05$ angegeben, bei $p < 0,001$ wurde der Unterschied der beiden Gruppen als hochsignifikant bezeichnet.

Mittelwerte wurden aufgeführt mit $\bar{x} \pm \text{S.E.M.}$

6. Auswertung der Meßergebnisse

6.1 Ruhefrequenz

Die mittlere Herzfrequenz in Ruhe betrug bei der Diabetikergruppe 73 (50-102) und bei der Kontrollgruppe 69 (56-92) Schläge/min. Die Häufigkeit von bestimmten Frequenzbereichen ist aus Tabelle 1 zu entnehmen.

Herz- frequenz (Schläge/ min)	< 60	61-70	71-80	81-90	> 90
Diabetiker n=22	6	4	5	4	3
Kontrollgr. n=21	4	8	6	2	1

Tabelle 1: Häufigkeitsverteilung der Ruhefrequenz.
Vergleich zwischen Diabetikern und der Kontrollgruppe.

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war mit $p = 0,2$ zwar auffällig, aber nicht signifikant.

Die häufig beschriebene, von Diabetikern meist nicht bemerkte Ruhetachykardie, die als Hinweis für die Schädigung des parasympathischen Anteils des autonomen Nervensystems gilt (3; 4; 15; 20; 28), konnte in unseren Versuchsergebnissen nicht festgestellt werden.

6.2 Vasalva-Preßversuch

Während der Zeit, in der der Proband gegen einen Widerstand bläst, also einen intrathorakalen Druck aufbaut, der dem angezeigten Druck auf dem Manometer entspricht (40 mmHG), fällt der Blutdruck und steigt die Herzfrequenz. Im Anschluß an das Vasalva Manöver steigt der Blutdruck wieder, meist höher als der Ausgangswert, und die Herzfrequenz verlangsamt sich (10).

In unserer Versuchsauswertung konnte aus technischen Gründen nur die Herzfrequenzänderung berücksichtigt werden. Eine kontinuierliche Messung des Blutdrucks wäre nur intraarteriell, also invasiv möglich gewesen.

Aus den EKG-Aufzeichnungen wurde, wie oben beschrieben, die Herzfrequenz bestimmt.

Um die Flexibilität in der Anpassung der Herzfrequenz an äußere Einflüsse beurteilen zu können, errechneten wir Quotienten - die Vasalva Ratio. Diese wurde wie folgt gebildet:

Vasalva Ratio: Quotient aus dem längsten und dem kürzesten Pulsintervall während des Versuchs. Um Zufallsergebnisse auszuschließen, wurden jeweils die drei besten Ergebnisse einer Versuchsreihe ermittelt und aus ihnen ein Mittelwert gebildet. Den Werten der Diabetiker wurden in Tabelle 2 die auf die gleiche Weise ermittelten Werte der Kontrollpersonen gegenübergestellt.

Aus technischen Gründen war die Auswertung von zwei der 22 teilnehmenden Diabetiker nicht möglich.

In unseren Versuchen lagen die Werte der Vasalva Ratio bei den Diabetikern im Bereich von 1,07-2,00, mit einem Mittelwert von 1,36. Im Vergleich dazu fanden wir bei der Kontrollgruppe einen Mittelwert von 1,74, mit Werten zwischen 1,42 und 2,02 (siehe Tabelle 2 und 2a einschließlich Graphik 1). Der Unterschied der Ergebnisse beider Gruppen war mit $p < 0,0001$ hochsignifikant.

Patienten Nr.	Quotient 1	Quotient 2	Quotient 3	Mittel- wert
49	1,09	1,08	1,08	1,08
22	--	--	--	--
17	1,28	1,25	1,22	1,25
14	1,13	1,10	1,10	1,11
10	1,13	1,10	1,10	1,11
13	1,23	1,21	1,21	1,22
11	1,54	1,43	1,43	1,47
8	1,07	1,09	1,09	1,08
5	1,77	1,73	1,69	1,73
4	1,30	1,27	1,27	1,28
2	1,09	1,09	1,09	1,09
1	--	--	--	--
66	1,36	1,36	1,36	1,36
30	2,04	2,04	1,92	2,00
27	1,88	1,85	1,67	1,80
25	1,40	1,37	1,33	1,37
23	1,72	1,69	1,64	1,68
21	1,08	1,07	1,05	1,07
18	1,51	1,38	1,36	1,42
51	1,43	1,43	1,43	1,43
31	1,26	1,24	1,24	1,25
35	1,45	1,38	1,38	1,40
n-20				

Tabelle 2: Vergleich der Valsalva Ratio von Diabetikern und der Kontrollgruppe

Der längste und der kürzeste Pulsintervall während eines Versuchs wurden zueinander ins Verhältnis gesetzt, um die Schwankungsbreite der Herzfrequenz bei Belastung zu erkennen. Um Zufallsergebnisse auszuschließen, wurde ein Mittelwert aus den drei besten Ergebnissen gebildet.

Kontroll- gr. Nr.	Quotient 1	Quotient 2	Quotient 3	Mittel- wert
1	1,62	1,60	1,58	1,60
2	1,82	1,82	1,82	1,82
3	1,74	1,73	1,73	1,73
4	2,02	2,01	2,01	2,01
5	2,03	2,02	2,01	2,02
6	1,57	1,55	1,53	1,55
7	1,42	1,42	1,42	1,42
8	2,01	2,00	2,00	2,00
9	1,60	1,52	1,50	1,54
10	1,80	1,79	1,76	1,78
11	1,81	1,77	1,77	1,78
12	1,98	1,98	1,94	1,97
13	1,47	1,44	1,41	1,44
14	1,73	1,73	1,72	1,73
15	1,98	1,97	1,87	1,94
16	1,84	1,79	1,77	1,80
17	1,61	1,58	1,52	1,57
18	1,71	1,71	1,61	1,68
19	1,92	1,87	1,86	1,88
20	1,79	1,77	1,76	1,77
21	1,54	1,50	1,49	1,51
n=21				

In Anlehnung an D.J. Ewing und B.F. Clarke, die den Vasalva Versuch unter ähnlichen Voraussetzungen durchführten (10), teilen wir die Werte der Diabetiker in drei Gruppen ein:

1. Pathologische Werte - Quotient $\leq 1,11$
2. Borderline Wert - Quotient 1,12-1,21
3. Normalwert - Quotient $> 1,21$

	Diabetiker	Kontrollgruppe
Mean ($\bar{x}$)	1,36	1,74
s	0,27	0,19
S.E.M.	0,06	0,04
Max.	2,00	2,02
Min.	1,07	1,42
p < 0,0001 - hochsignifikant		

Tabelle 2a: Statistischer Vergleich der Vasalva Ratios zwischen Diabetikern und der Kontrollgruppe.

In Tabelle 3 sind die Diabetiker mit ihren jeweiligen Verarbeitungsnummern in die oben genannten Gruppen eingeteilt.

Keiner der Probanden der Kontrollgruppe lag mit seinen Werten im Borderline- bzw. im pathologischen Bereich.

NORMAL		BORDERLINE		PATHOLOGISCH	
Pat.Nr.	Quotient	Pat.Nr.	Quotient	Pat.Nr.	Quotient
17	1,25			49	1,08
13	1,23			8	1,08
11	1,54			2	1,09
5	1,77			21	1,07
4	1,28			22	--
66	1,36			1	--
30	2,00			14	1,11
27	1,80			10	1,11
25	1,37				
23	1,68				
18	1,42				
51	1,43				
31	1,25				
35	1,40				

Tabelle 3: Vasalva Versuch - Gruppeneinteilung der Patienten mit der Vasalva Ratio als Einteilungskriterium.

6.3 Kontrolliertes Atmen (Taktatmen)

Anhand der EKG-Aufzeichnungen wurde auch in diesem Versuch, während einer einmaligen kontrollierten Atemexkursion (siehe oben), die Herzfrequenz aufgezeichnet.

Aus diesen Werten wurde die E:I-Ratio gebildet, die ebenfalls Auskunft über die Flexibilität der Herzfrequenzadaptation bei intrathorakalen Druckschwankungen geben kann.

Der Quotient wurde wie folgt gebildet:

E:I-Ratio: Quotient aus dem längsten Pulsintervall in der Expiration und dem kürzesten Intervall in der Inspirationsphase.

Bei 17 verwertbaren Versuchsergebnissen von 22 getesteten Diabetikern lag die Herzfrequenzänderung zwischen 0 und 17 Schlägen pro Minute, mit einem Mittelwert ($\bar{x}$) von 6,1 (siehe Tabellen 4 und 5).

Bei der Kontrollgruppe lag die Frequenzänderung bei 8 bis 35 Schlägen pro Minute. Der Mittelwert war hier bei 18,9 (siehe Tabellen 4 und 5).

In allen Fällen kam es zu einer Zunahme bzw. zum Gleichbleiben der Herzfrequenz während der Expiration im Vergleich zur Inspirationsphase, nie zu einer Frequenzabnahme.

Diabetiker

Pat.Nr.	E:I-Ratio
49	1,09
22	1,00
17	1,17
14	1,03
10	1,00
13	1,15
11	1,15
8	--
5	--
4	--
2	1,14
1	--
66	1,05
30	1,03
27	1,25
25	1,08
23	1,13
21	1,03
18	1,16
51	1,24
31	1,17
n=17	

Kontrollgruppe

Pat.Nr.	E:I-Ratio
1	1,40
2	1,39
3	1,52
4	1,09
5	1,11
6	1,47
7	1,17
8	1,18
9	1,32
10	1,22
11	1,22
12	1,26
13	1,59
14	1,15
15	1,17
16	1,30
17	1,23
18	1,29
19	1,31
20	1,45
21	1,29
n=21	

Tabelle 4: Gegenüberstellung der E:I-Ratio von Diabetikern und der Kontrollgruppe während des Taktatmens. Bei der E:I-Ratio handelt es sich um den Quotienten aus dem längsten Pulsintervall während der Expiration und dem kürzesten Intervall in der Inspirationsphase als Zeichen der Herzfrequenzvariabilität.

Nach Auswertung unserer Testresultate (siehe oben) fanden wir bei den Diabetikern einen Mittelwert ($\bar{x}$) der E:I-Ratio von 1,11 (siehe Tabelle 5 und Graphik 1, Teil B). Die Werte schwankten dabei zwischen 1,00 (i.e. keine Herzfrequenzschwankung während des Versuchs) und 1,25.

Der Mittelwert ($\bar{x}$) der Kontrollgruppe lag bei 1,29 (siehe Tabelle 5 und Graphik 1, Teil B). Der Schwankungsbereich lag hier zwischen 1,09 und 1,59.

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war mit $p < 0,0001$ hoch signifikant.

Ähnlich der Auswertung des Valsalva Versuchs teilten wir auch hier die Diabetiker entsprechend ihrer Werte der E:I-Ratio in drei Gruppen ein (siehe Tabelle 6). Die Auswahl der Grenzwerte für die Zuteilung der Probanden war willkürlich.

	Diabetiker	Kontrollgruppe
Mean ($\bar{x}$)	1,11	1,29
s	0,08	0,14
S.E.M.	0,02	0,03
Max.	1,25	1,59
Min.	1,00	1,09
p < 0,0001 hochsignifikant		

Tabelle 5: Statistischer Vergleich der E:I-Ratio beim kontrollierten Atmen von Diabetikern und der Kontrollgruppe.

Pathologisch (1,00 - 1,10)		Borderline (1,11 - 1,16)		Normal (> 1,16)	
Pat.Nr.	Quotient	Pat.Nr.	Quotient	Pat.Nr.	Quotient
49	1,09	13	1,15	17	1,17
22	1,00	11	1,15	27	1,25
14	1,03	2	1,14	51	1,24
10	1,00	23	1,13	31	1,17
66	1,05	18	1,16		
30	1,03				
25	1,08				
21	1,03				
n=17					
Aus technischen Gründen war der Versuch von Patient Nr. 1; 4; 5; 8 nicht auswertbar.					

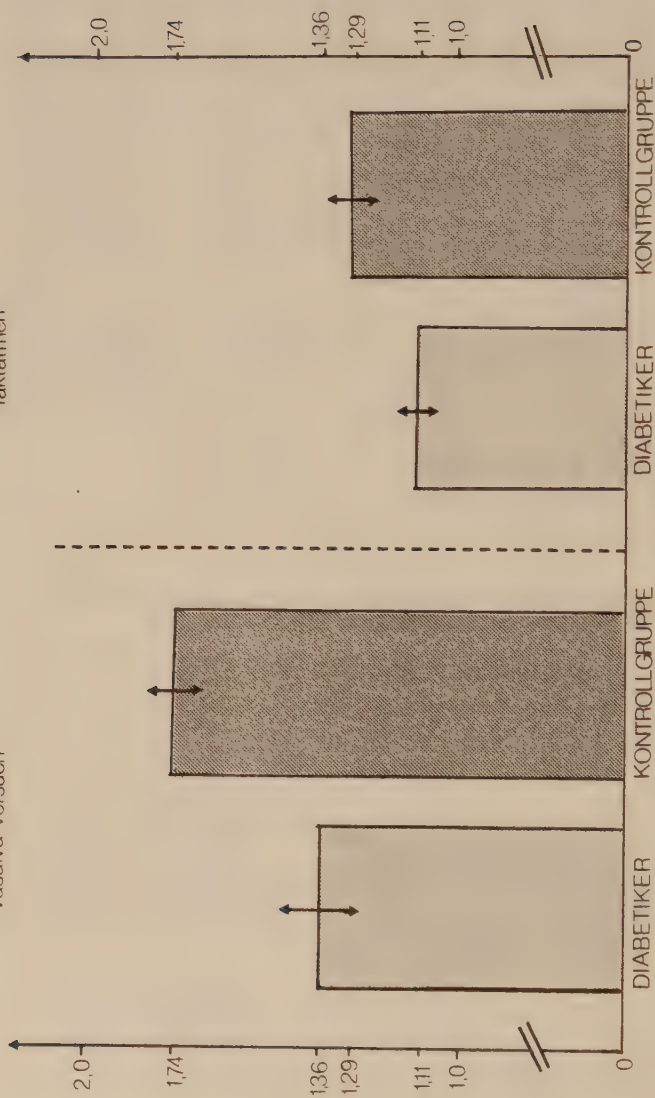
Tabelle 6: Einteilung der Diabetiker in Gruppen entsprechend ihrer Werte (E:I-Ratio) beim Taktatmen.

Neben den in Tabelle 6 aufgeführten Diabetikern fanden sich zwei der gesunden Kontrollpersonen im Borderlinebereich, eine weitere Person dieser Gruppe zeigte Werte, die im pathologischen Bereich lagen (siehe Tabelle 4).

Zum direkten Vergleich des Valsalva Versuchs mit den Ergebnissen des Versuchs mit dem Taktatmen wurden beide Ergebnisse in Graphik 1 einander gegenübergestellt.

TEIL A:
Vasalva Versuch

TEIL B:
Taktatmen



Graphik 1: Teil A - Vergleich der Mittelwerte der Vasalva Ratio zwischen Diabetikern und der Kontrollgruppe (Mittelwerte $\pm$ s).
Teil B - Vergleich der Mittelwerte der E:I-Ratio zwischen Diabetikern und der Kontrollgruppe (Mittelwerte $\pm$ s).
Der direkte Vergleich beider Versuche (Vasalva und Taktatmen) zeigt die höhere Trennschärfe des Vasalva Versuchs aufgrund der höheren Amplitude der Herzfrequenzänderung.

6.4 Schellong Versuch

Der Schellong Versuch wurde durchgeführt, um die kompensative Kapazität des Herz-Kreislaufsystems bei orthostatischer Belastung zu testen.

Dabei wurden Messungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks während des Tests (wie oben beschrieben) durchgeführt. 20 unserer 22 Tests bei Diabetikern konnten vollständig ausgewertet werden. Von der Kontrollgruppe waren alle 21 Tests verwertbar.

6.4.1 Herzfrequenzänderung

Der sympathisch induzierte Herzfrequenzanstieg nach dem Kippen in die vertikale Stellung ist ein Teilkriterium für die Funktion des autonomen Nervensystems während des Schellongversuchs. In unserem Versuchsaufbau wurde während der ersten Minute das EKG kontinuierlich aufgezeichnet, nach fünf und neun Minuten erfolgte die EKG-Ableitung für jeweils zehn Sekunden. Die Umrechnung der RR-Abstände in Herzfrequenz wurde wie oben erwähnt durchgeführt.

Den maximale Frequenzanstieg innerhalb der ersten 30 Sekunden bezeichneten wir mit $\Delta HR_{\max}$ (siehe Tabellen 7 und 8).

Die weiteren Meßpunkte wurden entsprechend mit ΔHR_1 , ΔHR_5 , $\Delta HR_{9\min}$ bezeichnet.

Pat.Nr. n = 20	Ruhefrequ. Schläge/ min	$\Delta HR_{\max}$	$\Delta HR_{1\min}$	$\Delta HR_{5\min}$	$\Delta HR_{9\min}$
49	74	4	3	0	0
22	85	1	3	-	-
17	87	10	16	16	18
14	88	7	2	1	-
10	69	0	2	5	5
13	74	16	18	24	29
11	61	8	21	13	11
8	108	6	8	6	16
5	87	19	3	11	9
4	72	10	10	13	-
2	63	4	5	4	4
1	85	2	2	2	4
66	-	-	-	-	-
30	81	29	29	22	22
27	53	32	3	1	-
25	75	12	13	19	32
23	59	22	6	4	-
21	94	2	3	0	2
18	53	11	9	18	19
51	74	22	18	13	13
31	61	3	5	5	8
35	-	-	-	-	-

Tabelle 7: Herzfrequenzänderung der Diabetiker während des Schellong Versuchs.

In den Tabellen 7 und 8 bezeichnen:

- $\Delta HR_{\max}$ - den maximalen Herzfrequenzanstieg innerhalb der ersten 30 sec.
- $\Delta HR_{1\min}$ - die Herzfrequenzänderung nach einer Minute im Vergleich zum Ruhewert.
- $\Delta HR_{5\min}$ - die Herzfrequenzänderung nach fünf Minuten im Vergleich zum Ruhewert.
- $\Delta HR_{9\min}$ - die Herzfrequenzänderung nach neun Minuten im Vergleich zum Ruhewert.

Kontr.gr. Nr. n=21	Ruhefrequ. Schläge/ min	ΔHR_{max} Schläge/ min	ΔHR_{lmin} Schläge/ min	ΔHR_{5min} Schläge/ min	ΔHR_{9min} Schläge/ min
1	78	16	9	18	16
2	90	8	6	1	4
3	76	14	14	22	12
4	76	22	22	29	15
5	81	17	17	22	21
6	76	20	22	18	21
7	69	25	23	19	28
8	64	17	14	14	12
9	72	19	10	12	11
10	58	22	12	7	10
11	70	27	20	11	15
12	64	16	10	13	18
13	84	20	13	8	5
14	71	28	9	11	19
15	71	15	11	5	3
16	64	32	16	16	8
17	60	17	10	12	19
18	73	30	12	6	12
19	57	21	14	8	8
20	62	15	9	0	7
21	70	23	13	10	9

Tabelle 8: Herzfrequenzänderung der Kontrollgruppe während des Schellong Versuchs.

Der mittlere Anstieg der Herzfrequenz ($\bar{x}$) innerhalb der ersten 30 sec lag bei der Kontrollgruppe bei 20 Schlägen pro Minute (minimal 8, maximal 23 Schläge pro min). Dagegen lag der durchschnittliche Anstieg bei den Diabetikern bei 11 Schlägen pro Minute (minimal 0, maximal 32 Schläge pro min). Dies stellt mit $p = 0,0008$ einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen dar (siehe Tabellen 7; 8; 9).

Nach einer Minute war die Herzfrequenz bei den Gesunden im Mittel ($\bar{x}$) um 14 Sch./min (min. 6, max. 23) höher als in der Ruhephase. Die Durchschnittserhöhung ($\bar{x}$) der Diabetiker betrug 9 Schl./min (min. 2, max. 29). Damit war hier der Unterschied zwischen beiden Gruppen noch signifikant ($p = 0,02$), jedoch bereits geringer als nach 30 Sekunden. Auch nach fünf und neun Minuten waren Unterschiede zwischen beiden Gruppen noch meßbar, jedoch verkleinerten sich die Abstände im weiteren Verlauf (siehe Tab. 9 und Graphik 2).

		Δ Herzfr. 0-30 sec	Δ Herzfr. nach 1min	Δ Herzfr. nach 5min	Δ Herzfr. nach 9min
D I A B E T I K E R	Mean($\bar{x}$)	11	9	9	13
	s	9,4	7,7	7,8	9,7
	S.E.M.	2,1	1,7	1,8	2,5
	MAX	32	29	24	32
	MIN	0	2	0	0
K O N T R O L L G R U P P E	Mean($\bar{x}$)	20	14	12	13
	s	5,9	4,8	7,2	6,4
	S.E.M.	1,3	1,0	1,6	1,4
	MAX	32	23	29	28
	MIN	8	6	0	3
	p	0,0008 hoch sig.	0,02 sig.	0,2 n.s.	0,9 n.s.

Tab. 9: Statistischer Vergleich der Herzfrequenzänderung während des Schellong Versuchs zwischen Diabetikern und der Kontrollgruppe.

Alle Probanden der Kontrollgruppe hatten einen Frequenzanstieg von >12 Schl./min, befanden sich also in der Normalgruppe, mit einer Ausnahme (Anstieg von nur 8 Schl./min, allerdings mit einer Ausgangsfrequenz von 90 Schl./min).

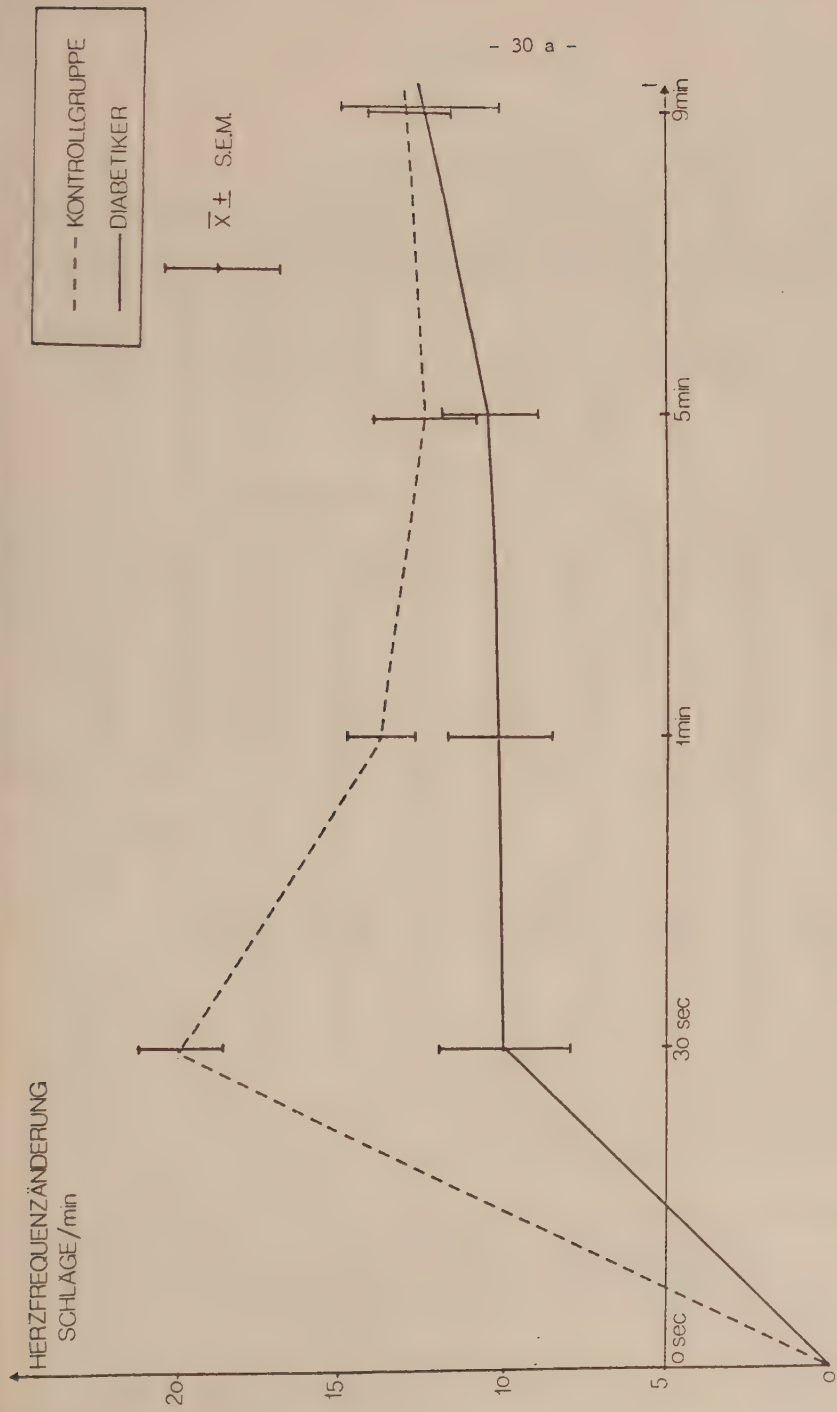
Bei keinem der Probanden, sowohl der Diabetiker als auch der Kontrollgruppe, fand ein Frequenzabfall im Anschluß an das Vertikalkippen statt.

In Anlehnung an W. Wieling e.a. (1983) (29) teilten wir die Diabetiker in drei Gruppen ein. Als PATHOLOGISCH bezeichneten wir Werte ≤ 7 Schl./min, der BORDERLINE zugehörig Patienten mit einer Frequenz zwischen 8-12 Schl./min und als NORMAL Frequenzanstieg > 12 Schl./min (siehe Tab. 10).

Meßzeit- punkt	PATHOLOGISCH (≤ 7)		BORDERLINE (8-12)		NORMAL (> 12)	
	Pat.	Nr.	Pat.	Nr.	Pat.	Nr.
30 sec	49	2	17		13	51
	22	1	11		5	
	14	21	4		30	
	10	31	18		27	
	8		25		23	
1 min	49	2	8		17	51
	22	1	4		13	
	14	27	18		11	
	10	23			30	
	5	21			25	
		31				
5 min	59	2 5			17	25
		1			13	18
	14	27			11	51
	10	23			4	
	8	21			30	
		31				
9 min	49	21	11		17	19
			5		13	51
	10		31		8	
	2				30	
	1				25	

Tabelle 10: Einteilung der Diabetiker entsprechend ihrer Herzfrequenzänderungen beim Schellong Versuch in Normalwerte, Borderline- und pathologische Werte.

Bei Pat. Nr. 22, 11, 4, 27, 23 konnte der Test nicht bis zur 9min-Grenze ausgewertet werden. Pat. Nr. 66 nahm am Schellong. Test nicht teil (siehe Tab. 7).



Graphik 2: Vergleich der Herzfrequenzänderungen zwischen Diabetikern und der Kontrollgruppe während des Schellong Versuchs (Mittelwerte $\pm$ S.E.M.)

6.4.2 Systolische Blutdruckänderung

Ein weiteres Teilkriterium, um den Funktionszustand des sympathischen Teils des autonomen Nervensystems beurteilen zu können, stellt das Blutdruckverhalten während des Schellong Versuchs dar.

Die erste Messung erfolgte vor Versuchsbeginn und ergab den Ruhewert. Weitere Messungen wurden nach 30 sec, einer Minute, fünf Minuten und 9 Minuten vorgenommen (siehe Tabellen 11 und 12).

Pat. Nr.	Ruheblutdr.		30 sec		1 min		5 min		9 min	
	syst.	dias.	syst.	dias.	syst.	dias.	syst.	dias.	syst.	dias.
49	180	85	160	90	130	80	140	85	140	85
20	160	75	100	40	90	40	-- Orthostase --		--	
17	130	85	110	90	95	45	130	85	125	95
14	155	85	160	85	145	85	145	85	--	--
10	180	80	170	85	155	80	145	100	150	95
13	185	95	140	95	140	95	145	100	150	95
11	135	75	140	85	140	85	135	80	125	75
8	150	80	110	60	90	60	130	80	130	80
5	150	75	140	95	150	85	155	90	180	95
4	140	75	140	80	140	80	140	80	--	--
2	140	60	160	60	150	70	140	60	140	60
1	150	100	200	100	190	105	175	105	165	105
66	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--
30	115	70	105	85	110	95	110	85	115	90
27	130	70	130	75	125	70	120	75	--	--
25	170	90	120	70	110	65	100	75	115	70
23	150	90	175	110	155	95	150	100	--	--
21	165	90	135	85	160	90	155	85	145	75
18	115	70	105	75	120	80	115	80	115	75
51	120	80	135	90	130	90	145	100	170	100
31	130	90	110	85	110	85	105	80	100	75
35	170	85	150	80	170	80	170	80	170	95

n = 21 Blutdruck in mmHg

Tabelle 11: Blutdruckverhalten der Diabetiker während des Schellong Versuchs.
Vor Versuchsbeginn wurde der Ruhewert festgelegt. Weitere Messungen erfolgten nach 30 sec, 1, 5 und 9 min.

Kontr. gruppe Nr.	Ruheblutdr.		30 sec.		1 min		5 min		9 min	
	syst.	dias.	syst.	dias.	syst.	dias.	syst.	dias.	syst.	dias.
1	120	80	130	85	130	95	125	90	115	85
2	125	85	115	95	120	95	125	105	130	95
3	115	70	120	80	120	85	115	85	120	80
4	100	70	100	60	110	60	105	75	105	70
5	110	70	120	90	105	80	110	75	110	80
6	115	85	105	85	110	90	110	80	110	85
7	115	75	120	95	115	90	130	85	115	85
8	115	80	110	80	110	75	110	75	110	75
9	130	75	130	80	135	85	130	80	130	75
10	115	75	129	80	125	75	120	85	120	80
11	135	85	145	95	135	90	145	95	140	95
12	125	70	130	65	120	80	125	85	125	80
13	140	85	135	95	135	85	135	95	140	90
14	95	60	100	70	95	65	100	75	100	65
15	120	80	120	85	110	85	115	85	120	85
16	110	65	125	80	115	80	110	75	115	70
17	125	80	120	85	115	75	120	80	130	75
18	125	75	125	85	120	90	135	95	135	85
19	150	80	145	85	160	85	150	75	150	80
20	130	70	130	75	125	80	125	80	130	75
21	115	80	110	90	120	85	115	90	120	90

n = 21 Blutdruck in mmHg

Tabelle 12: Blutdruckverhalten der Kontrollgruppe während des Schellong Versuchs.
Ermittlung wie bei den Diabetikern (siehe Tabelle 11).

Die erste Messung nach dem Vertikalkippen des Patienten erfolgte nach 30 sec, d.h. Schwankungen vor dieser Zeit konnten von uns nicht gemessen werden.

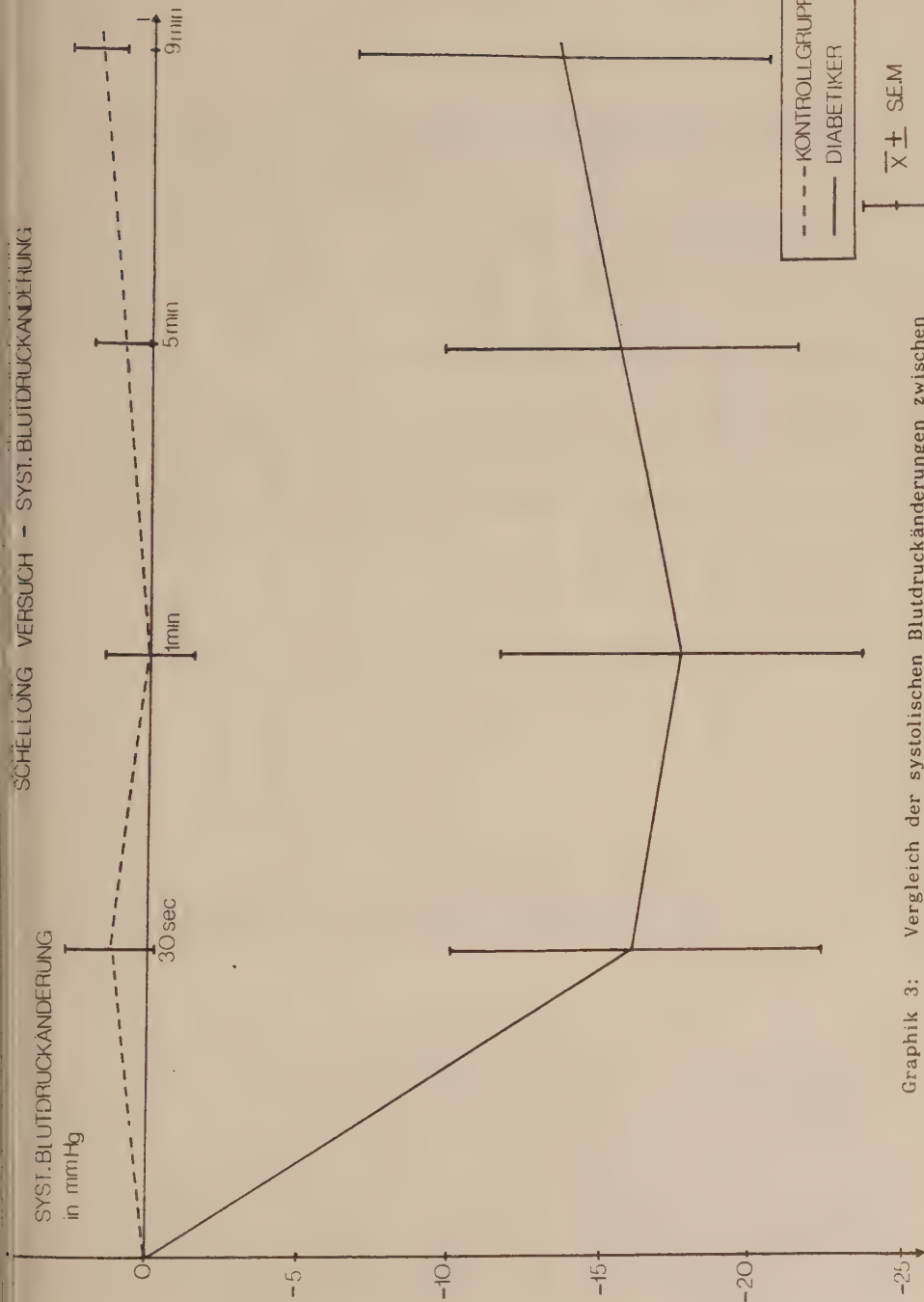
Bei unseren Versuchen fanden wir bei den Diabetikern einen durchschnittlichen systolischen Abfall von 11 mmHg nach 30 sec, mit einem Maximalabfall von 60 mmHg. Die Kontrollgruppe hingegen zeigte mit einem Anstieg des Blutdrucks von 1 mmHg zu diesem Zeitpunkt (Mittelwert) (bei einer Meßgenauigkeit von ± 5 mmHg) praktisch keine Änderung im Vergleich zum Ruhewert (siehe Graphik 3).

Der maximale Abfall lag bei dieser Gruppe bei 15 mmHg. In beiden Gruppen fanden wir Individuen, die auf die Orthostasebelastung mit einem Anstieg des Blutdrucks nach 30 sec (und auch bei den späteren Messungen reagierten (siehe Tabelle 13). Mit $p < 0,05$ war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen signifikant.

Auch nach 1 ($p > 0,03$) und 5 min ($p < 0,02$) fanden wir signifikante Unterschiede zwischen Diabetikern und Kontrollgruppe; siehe Tabelle 13).

		Δ syst. RR nach 30 sec	Δ syst. RR nach 1 min	Δ syst. RR nach 5 min	Δ syst. RR nach 9 min
D I A B E T I K E R	Mean	11	15	13	13
	Std. dev	26	28	26	30
	S.E.M.	5,7	6,2	5,6	7,2
	MAX	60	70	70	70
	MIN	-50	-40	-25	-50
K O N T R O L L G R U P P E	Mean	-1	0	-1	-2
	Std. dev	7	7	6	4
	S.E.M.	1,5	1,4	1,2	0,9
	MAX	10	10	5	5
	MIN	-15	-10	-15	-10

Tabelle 13: Statistischer Vergleich der systolischen Blutdruckänderung zwischen Diabetikern und der Kontrollgruppe.



Graphik 3: Vergleich der systolischen Blutdruckänderungen zwischen Diabetikern und der Kontrollgruppe während des Schellong Bersuchs (Mittelwert $\pm$ S.E.M.)

Meßzeit- punkt	PATHOLOGISCH (>20 mmHg)		BORDERLINE (15-20 mmHg)		NORMAL (<15 mmHg)	
	Pat. -	Nr.	Pat. -	Nr.	Pat. -	Nr.
30 sec	22	23	49		51	5
	13	21	17		18	14
	8		2		27	10
	1		31		30	
	25		35		4	
1 min	49	1	31		14	30
	22	8			5	27
	17	25			11	23
	10				4	21
	13				2	18
					35	51
5 min	49	25	8		17	30
	22	51			14	27
	10	31			11	23
	13				5	21
	1				4	18
					2	35
9 min	49	51	8		17	
	22	31	1		11	
	10		21		2	
	13				30	
	5				18	
	25				35	

Tabelle 14: Gruppeneinteilung der Diabetiker entsprechend ihrer systolischen Blutdruckänderungen beim Schellong Versuch in Normalwerte, Borderline- und pathologische Werte.

Bei Patient Nr. 22; 14; 4; 27; 23 konnte der Test nicht bis zur 9-Minuten-Grenze ausgewertet werden. Patient Nr. 66 nahm am Schellong Versuch nicht teil.

Einer der Probanden dieser Gruppe (Nr. 22) mußte wegen starken orthostatischen Beschwerden den Versuch nach einer Minute abbrechen. Mehrere der Diabetiker gaben leichten Schwindel an, konnten den Test aber zu Ende führen (Vergleich der Blutdruckwerte beider Gruppen: siehe Tabellen 11 und 12).

Wir teilten die Diabetiker entsprechend ihres systolischen Druckabfalls in drei Gruppen ein, die sich im Vergleich mit den Ergebnissen der Kontrollgruppe ergaben.

In Anlehnung an Wieling, W., e.a. (1983) (29) bezeichneten wir einen Blutdruckabfall von >20 mmHg als PATHOLOGISCH.

Der BORDERLINEgruppe rechneten wir die Probanden zu, deren systolische Blutdruckabfälle zwischen 15 und 20 mmHg lagen.

NORMAL bezeichneten wir alle Werte, die kleiner als 15 mmHg waren.

Entsprechend dieser Einteilung lag ein Proband der Kontrollgruppe mit einem Druckabfall von maximal 15 mmHg im Borderlinebereich.

Alle anderen dieser Gruppe zeigten Normalwerte.

Tabelle 14 veranschaulicht die Gruppenzugehörigkeit der Diabetiker im Verlauf des Versuches.

7. Diskussion

Bei 22 manifesten Diabetikern wurde der Versuch unternommen, anhand einfacher, noninvasiver Tests, unter Einbeziehung der Ruheherzfrequenz, eine autonome Neuropathie aufzudecken. Den Diabetikern gegenüber stand eine Kontrollgruppe von 21 klinisch gesunden Patienten.

Die Ruhetachykardie, als Ausdruck einer gestörten Funktion des Nervus vagus, welche in der Literatur häufig beschrieben worden ist (3; 4; 15; 16; 28), fanden wir bei unseren Diabetikern nur zum Teil. Die mittlere Ruhefrequenz der Kontrollgruppe lag bei 69 Schlägen/min, die der Diabetiker bei 73. Damit war statistisch der Unterschied zwar auffällig ($p < 0,2$), jedoch nicht signifikant. Geht man jedoch davon aus, daß nur bei einem Teil der Diabetiker eine autonome Neuropathie vorliegt, und nimmt man Patienten, die auch in den anderen Tests pathologische Werte zeigen (Pat. Nr. 49; 22; 14; 10; 8; 2; 1; 21), so erhöht sich der Mittelwert der Ruhefrequenz auf 83 Schläge/min, mit einer Amplitude von 63-108 Schlägen/min.

Erhöhte Ruhewerte der Herzfrequenz sollten aber bei der Diagnosestellung einer autonomen Neuropathie nach unserer Meinung nur zusammen mit anderen Tests verwendet werden. Zu viele Faktoren üben Einfluß auf die Herzfrequenz aus. Alleine die ungewohnte Umgebung "Krankenhaus" oder die "Erwartungshaltung" vor dem Test können die Herzfrequenz steigern und so zu falschen positiven Werten führen.

Beim Vasalva Versuch können die vom autonomen Nervensystem gesteuerten Reflexe durch Gabe von Atropin blockiert werden, hingegen bewirkt die Gabe von Propanolol keine Änderung. Dies kann als Beweis dafür angesehen werden, daß für diese Steuerungen die vagale Komponente des autonomen Nervensystems verantwortlich ist (5).

Unsere Ergebnisse zeigten einen hochsignifikanten Unterschied zwischen den Diabetikern und der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 5 und Graphik 1, Teil A).

In der Versuchsauswertung fanden wir eine Abnahme der Vasalva-Ratio, was einem Verlust an Reflexbradykardie entspricht, bei mehr als 36% (8 Probanden) der von uns getesteten Diabetiker.

Der überschießende Blutdruckanstieg am Ende des Vasalva Manövers, wie er häufig in der Literatur erwähnt wird, konnte durch unseren Versuchsaufbau nicht bestimmt werden, da eine erste Blutdruckmessung erst nach 30 sec erfolgte (also 15 sec nach Beendigung des Vasalva Manövers). Hierfür wäre eine kontinuierliche intraarterielle Blutdruckbestimmung nötig, was unserem Prinzip der Noninvasivität nicht entsprochen hätte.

Die Ergebnisse der Vasalva Ratio decken sich im wesentlichen mit denen von Levin (1966) (14) und P.A. Low e.a. (16) bei prinzipiell gleichem Versuchsaufbau.

Mit einem Mittelwert von 1,36 war der Quotient der Diabetiker deutlich niedriger als mit 1,74 der Mittelwert der Kontrollgruppe (s.o.). Die Extremwerte der Diabetiker lagen bei sechs Diabetikern im Bereich zwischen 1,07 und 1,11. Im Vergleich dazu war der unterste Wert der Kontrollgruppe 1,44.

Die Werte zeigen deutlich eine verminderte Adaptationsfähigkeit der Diabetiker mit einer autonomen Neuropathie.

Auch das kontrollierte Atmen bzw. der gebildete Quotient (E:I-Ratio) spiegelt den Funktionszustand des vagalen Anteils des autonomen Nervensystems wider. Die Veränderungen, d.h. die Zunahme der Herzfrequenz während des Manövers kann auch in diesem Test durch Gabe von Atropin aufgehoben werden, hingegen hat Propanolol auch hier auf die Herzfrequenz keinen Einfluß (10; 26).

Dieser Versuch wird häufig in einer abgewandelten Form durchgeführt. D.J. Ewing und B.F. Clarke (10) z.B. lassen den Probanden innerhalb einer Minute sechsmal tief ein- und ausatmen. Aus den maximalen Herzfrequenzänderungen eines jeden der sechs Atemmanöver wird am Ende der Mittelwert errechnet. M. Stowers (26) jedoch stellte in eigenen Versuchen fest, daß anfänglich gute Herzfrequenzvariationen während der ersten beiden Atemzüge im weiteren Verlauf des Tests von Atemzug zu Atemzug abnehmen und in den pathologischen Bereich abrutschen. Die Erklärung hierfür fand sie im

mangelnden Atemantrieb im Verlauf des Tests. Sie fand heraus, daß die Atemexkursionen des Thorax von einem Atemvorgang zum nächsten abnahmen und mit ihnen die Herzfrequenzvariation.

Aus diesem Grund führten wir den Test mit dem "kontrollierten Atmen" in der oben beschriebenen Weise durch, wie ihn ähnlich S.A. Smith (25) beschrieb (2; 17).

Auch hier teilten wir (wie im Vasalva Versuch) die Versuchsergebnisse in drei Gruppen ein.

Auffällig war bei unseren Ergebnissen, daß nur vier Diabetiker zur Gruppe der Gesunden gezählt werden konnten und sechs Personen der Kontrollgruppe im Bereich der Borderline- bzw. pathologischen Gruppe lagen.

Da es sich bei beiden Versuchen um das gleiche pathologische Substrat handelt und beide den Defekt des Nervus vagus an derselben Stelle messen, kann man die Versuche direkt miteinander vergleichen.

Alle pathologisch bewerteten Ergebnisse des Vasalva Versuchs sind, soweit auswertbar, auch im Atemtest pathologisch. (Ausnahme: Patient Nr. 2 ist im Vasalva Versuch pathologisch, im Atemtest befindet er sich in der Borderlinegruppe).

Zusätzlich finden wir jedoch auch eine Anzahl von Patienten, die im Vasalva Versuch zur "gesunden" Gruppe zählen, im Atemtest jedoch pathologische Werte aufweisen. Ein weiterer Vergleich der beiden Testergebnisse zeigt einen deutlichen Unterschied zwischen den errechneten Quotienten. Sie liegen beim Atemtest im Mittel bei einem Wert von 1,11 bei den Diabetikern, bei der Kontrollgruppe bei 1,29.

Im Vergleich dazu zeigt der Vasalva Versuch bei den Diabetikern einen Mittelwert von 1,36, bei der Kontrollgruppe 1,74.

Hier zeigt sich eine Schwachstelle des Atemtests. Wird beim Vasalva Versuch ein genau vorgeschriebener Preßdruck von 40 mmHg während der Versuchsdauer von 15 Sekunden gefordert, so fällt dies beim Atemtest weg. Beim "tief Einatmen" und ebenso beim "stark Ausatmen" handelt es sich um subjektive Größen. Die Reaktion des autonomen Nervensystems wird hier, entsprechend der Intensität des ausgeführten Manövers, deutlich oder weniger deutlich ausfallen. Wie die entsprechenden Mittelwerte der beiden Tests zeigen, fällt

der Quotient des Atemtests grundsätzlich niedriger aus (Graphik 1, Teil A und B). Das heißt, der intrathorakale Druckunterschied ist im Normalfall beim Vasalva Versuch größer als beim kontrollierten Atmen. Dies bedeutet in der Praxis, daß durch die verstärkte Reizung des Nervus vagus während des Vasalva Manövers eine deutlichere Trennschärfe zwischen pathologischen Werten und Normalwerten zu finden ist.

Zum anderen läßt sich durch die nicht genau definierte intrathorakale Druckschwankung während des "kontrollierten Atmens" erklären, weshalb - wie oben beschrieben - mehr pathologische Werte bei den Diabetikern im Vergleich zum Vasalva Test auftreten und warum selbst Probanden aus der Kontrollgruppe im pathologischen Bereich liegen.

Aus diesen Gründen ziehen wir beim Test des parasympathischen Teils des autonomen Nervensystems den Vasalva Versuch dem Test mit dem "kontrollierten Atmen" vor. Wir sind nicht mit Ewing et al. (10) derselben Meinung, beide Tests zur Beurteilung des parasympathischen Anteils heranziehen zu müssen.

Der Schellong Versuch gibt uns eine Möglichkeit, insbesondere den sympathischen Anteil des autonomen Nervensystems zu untersuchen.

Beim Übergang vom Liegen zum Stehen kommt es zu einer hydrostatisch bedingten Druckänderung im Kreislauf des Probanden und damit zu einer Umverteilung des Blutvolumens. Beim stehenden Menschen beträgt der hydrostatische Druckanstieg in den arteriellen Gefäßen des Fußes ca. 90 mmHg, also bei einem mittleren arteriellen Druck von 100 mmHg rund 190 mmHg.

In den Venen liegen entsprechend bedingte Druckänderungen vor. So bleibt der Druckgradient als treibende Kraft für die Blutströmung unverändert, andererseits treten erhebliche Steigerungen des transmuralen Drucks auf, die sich vor allem auf den Dehnungszustand und damit auf die Kapazität der relativ dünnwandigen Venen auswirken.

Aufgrund dieser Effekte "versacken" beim Übergang vom Liegen zum Stehen 400-600 ml Blut in den Beinvenen. Dieses Volumen stammt überwiegend aus den intrathorakalen Gefäßabschnitten.

Als Folge davon nehmen venöser Rückstrom, ZVD, Herzschlagvolumen und systolischer Blutdruck vorübergehend ab. Dieser Störung der Homeostase wirkt der gesunde Organismus aktiv entgegen.

Zu diesen aktiven Vorgängen gehören, neben der Katecholaminausschüttung aus dem Nebennierenmark, der Aktivierung des Renin-Angiotensinsystems und der vermehrten ADH und Aldosteronausschüttung, insbesondere ein Funktionieren des autonomen Nervensystems.

Der Ruhetonus der Gefäße beruht auf einer ständigen tonischen Aktivität des autonomen Nervensystems (sympathischer Teil) von 1-3 Impulsen pro Sekunde. Vasokonstriktion wird durch Impulserhöhung erreicht. Dieser Regelmechanismus gilt besonders für den arteriellen Teil des Gefäßsystems, aber auch in etwas abgeschwächter Form für den venösen Anteil, so daß der Teil des Blutvolumens in diesem Pool erheblich gesenkt werden kann und somit dem Kreislauf wieder zur Verfügung steht (23). Der Auslöser der Gegenregulationsmechanismen ist die Abnahme des Druckes bzw. des Blutdruckes an den Pressorezeptoren im Aortenbogen und im Carotissinus. Dies hat zur Folge, daß neben der erwähnten Vasokonstriktion auch eine durch den sympathischen Teil des autonomen Nervensystems eingeleitete kardiale Reaktion stattfindet. Der Organismus versucht zusätzlich, das sinkende Herz-Zeit-Volumen durch Herzfrequenzerhöhung zu kompensieren.

Um den Funktionszustand des sympathischen Teils des autonomen Nervensystems beurteilen zu können, müssen also sowohl Herzfrequenzänderung als auch das Blutdruckverhalten betrachtet werden. Erst ein permanenter Verbleib beider Werte im pathologischen bzw. im Borderlinebereich während des gesamten Versuchsverlaufs (bei unserem Test neun Minuten) läßt auf eine schwere Schädigung des sympathischen Systems schließen. Bei einem zusätzlichen Sinken des diastolischen Wertes kann man von einem völligen Ausfall des sympathischen Systems ausgehen, also einer asympathikotonen Reaktion im Sinne von Thulesius et al. (27).

Wie oben beschrieben, setzt sich die Reaktion des Organismus bei orthostatischer Belastung aus mehreren Teilkomponenten zusammen. Bei unserer Versuchsauswertung wurde besonderer Wert auf die Beobachtung des Blutdruckverhaltens (insbesondere des systolischen) und der Herzfrequenzvariation gelegt.

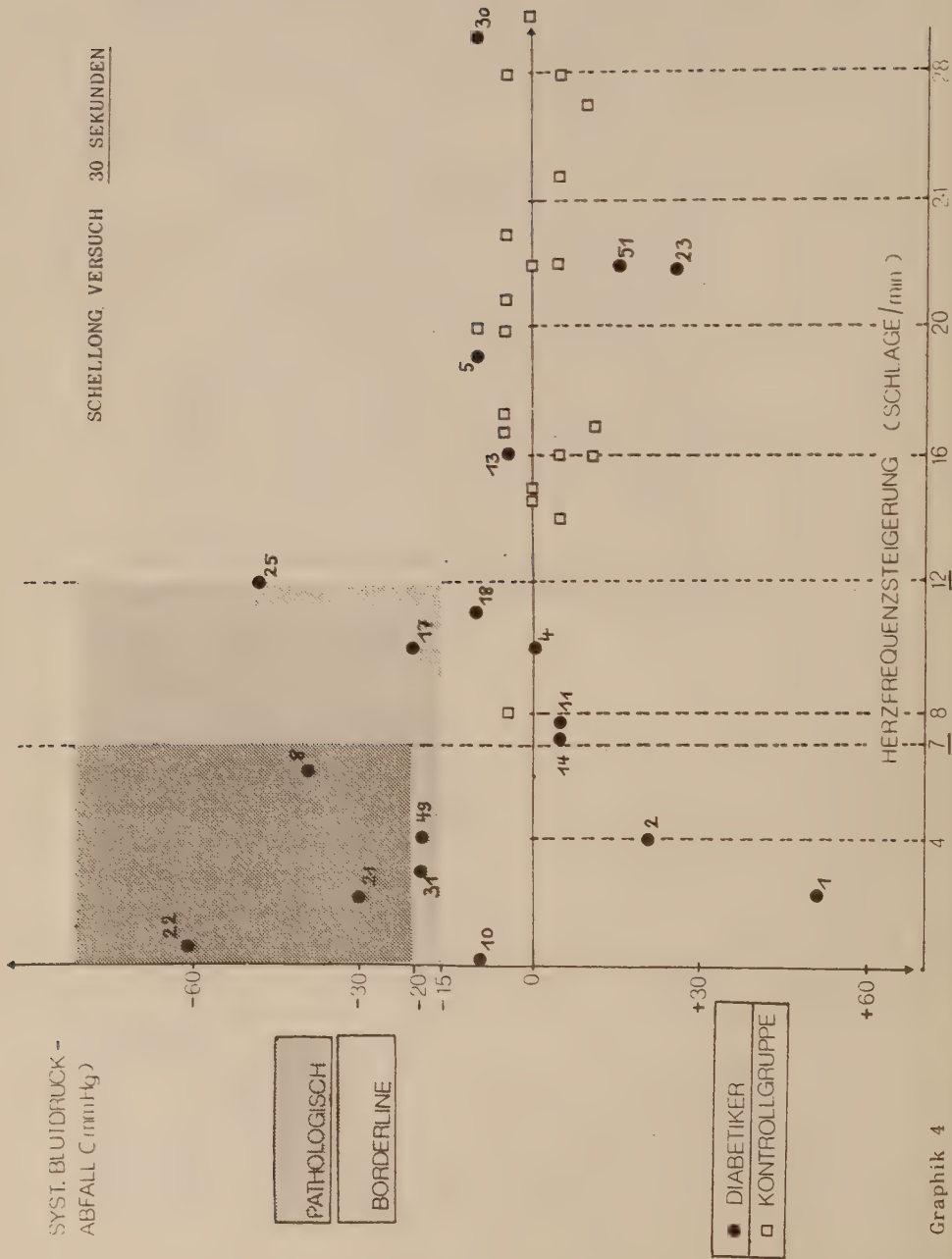
In den Graphiken 4-7 zeigen wir eine Zusammenfassung der beiden Bewertungskriterien systolischer Blutdruck und Herzfrequenz. Sie sollen nochmals die Bewegung der Werte besonders der Diabetiker über den gesamten Versuchsverlauf veranschaulichen.

Graphik 4-7 zeigt Diabetiker und Probanden der Kontrollgruppe im zeitlichen Verlauf des Schellong Versuchs.

Sämtliche Diabetiker sind mit ihren Verarbeitungsnummern angegeben, um jeden einzelnen im zeitlichen Ablauf verfolgen zu können, insbesondere die, die sich sowohl in der Herzfrequenzsteigerung als auch im systolischen Blutdruckabfall im Borderline bzw. im pathologischen Bereich bewegen. Ein mangelnder Herzfrequenzanstieg (Abszisse) nach dem Vertikalkippen, bei gleichzeitigem starken Abfall des systolischen Blutdrucks (Ordinate) über den gesamten Versuchsablauf (Graphik 4-7), zeigt ein vermindertes bis fehlendes Ansprechen des sympathischen Anteils des autonomen Nervensystems.

SYST. BLUTDRUCK -
ABFALL (mmHg)

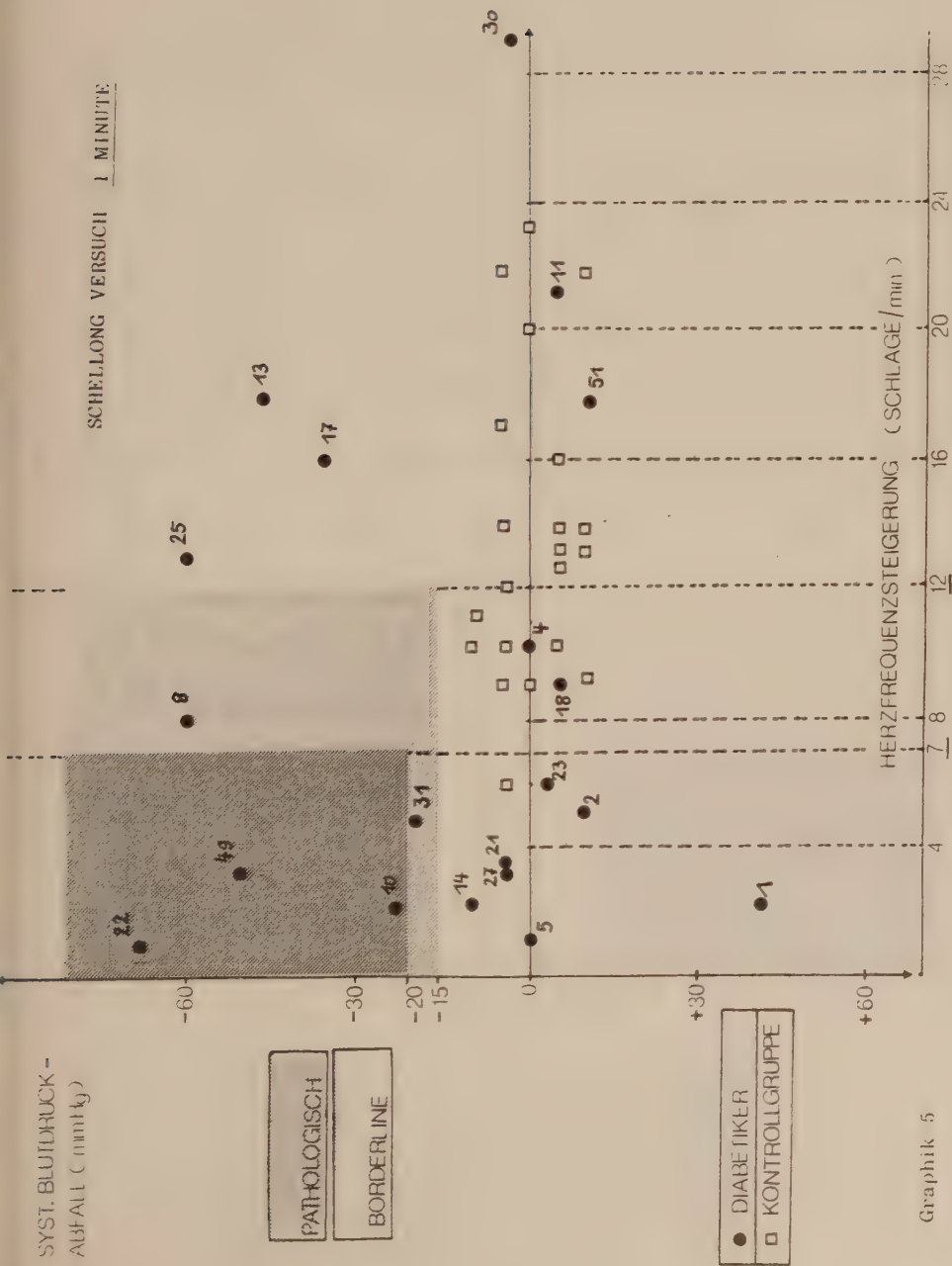
SCHELLONG, VERSUCH 30 SEKUNDEN



Graphik 4

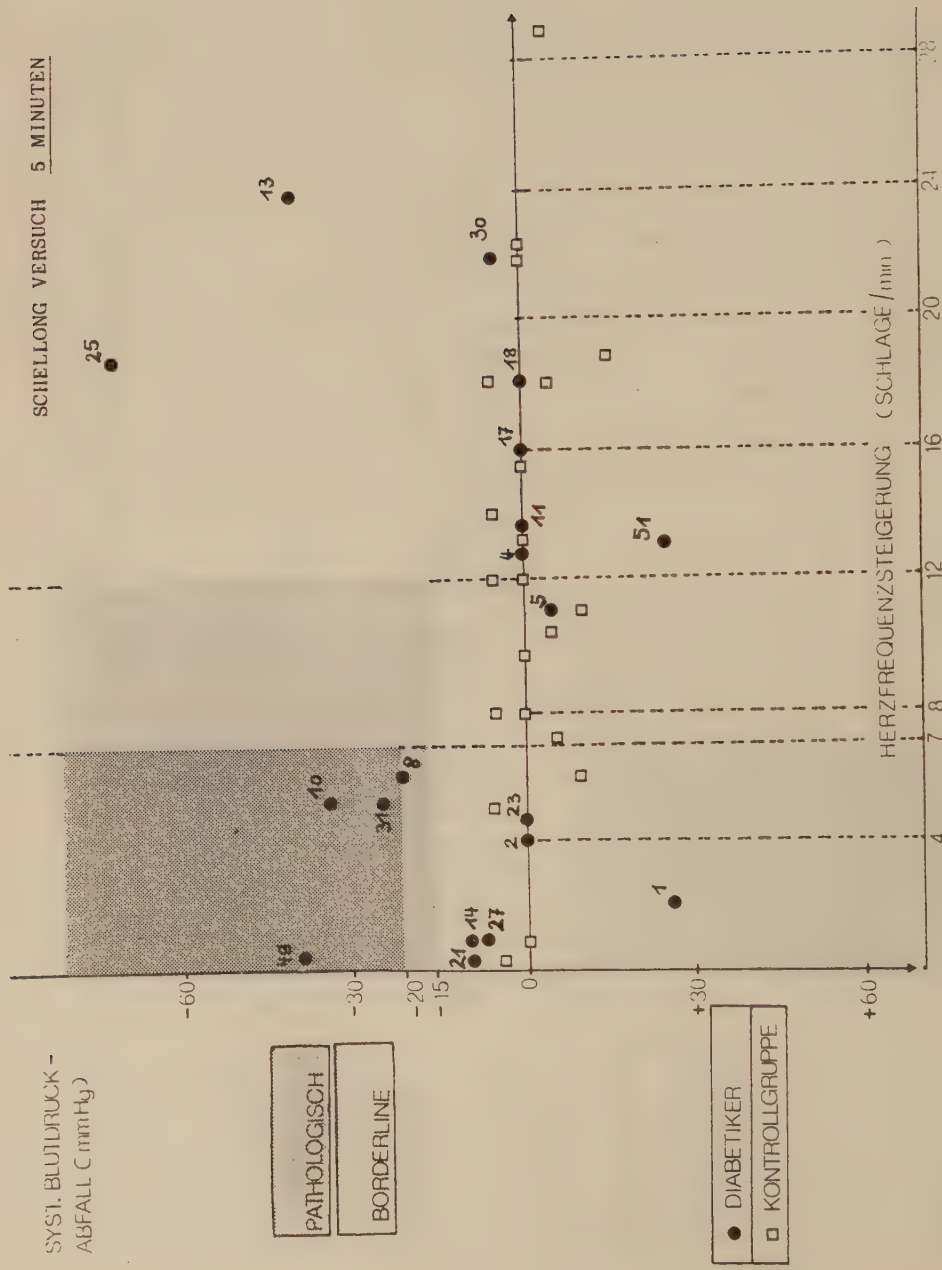
SYST. BLUTDRUCK -
ABFALL (mmHg)

SCHELLONG VERSUCH 1 MINUTE

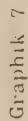


Graphik 5

SCHELLONG VERSUCH 5 MINUTEN



Graphik 6 (Versuchsabbruch bei Patient Nr. 22 wegen starker orthostatischer Beschwerden)



Uns fiel auf, daß z.B. Patient 14 ein normales systolisches Blutdruckverhalten im Versuchsverlauf zeigte, obwohl seine Herzfrequenz im pathologischen Bereich zu finden war. Dies läßt vermuten, daß sein gegenregulatives System eine andere Komponente der Gegensteuerung wie z.B. die sympathisch induzierte Gefäßkonstriktion stärker betont und dadurch eine Gegenkraft zur Orthostase bildet.

Ebenso fanden wir aber Patienten (z.B. Nr. 13), deren systolische Blutdruckwerte im pathologischen Bereich lagen, obwohl ihre Herzfrequenzsteigerung im Normalbereich lag. Hier liegt nach Thulesius, O., et al. (27) eine sympathikotone Reaktion des Kreislaufes vor, wie man sie am häufigsten bei orthostatischer Hypotonie beobachtet. Durch den Anstieg der Herzfrequenz wird hier aber zumindest ein Ansprechen des sympathischen Teils des autonomen Nervensystems gezeigt.

Als pathologisch im Sinne eines Hinweises für einen Defekt im sympathischen Anteil des autonomen Nervensystems bezeichneten wir nur solche Fälle, bei denen sowohl die Herzfrequenz als auch die Blutdruckänderung während des gesamten Versuchs, also bis zur neunten Minute, im pathologischen bzw. Borderlinebereich lagen.

Entsprechend dieser Kriterien zeigten Patient Nr. 22, 8, 49, 31 und mit Abstrichen (anfänglich knapp außerhalb der festgelegten Borderlinegrenze) Patient Nr. 10 pathologische Werte (siehe Graphik 4-7).

Keiner der Kontrollgruppe befand sich während des Versuchsverlaufs innerhalb des pathologischen bzw. der Borderlinegruppe.

Die strengen Kriterien von Thulesius et al. (27), also auch ein Absinken des diastolischen Drucks während des gesamten Versuchsablaufs, erfüllte in unserer Testreihe Patient Nr. 8 mit einem vorübergehenden Absinken des diastolischen Drucks um 20 mmHg und Patient Nr. 22 mit einem permanenten Abfall von 35 mmHg (Versuchsabbruch nach einer Minute bei Pat. Nr. 22).

Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß ca. 10% der von uns getesteten Diabetiker bereits starke Schäden des sympathischen Anteils des autonomen Nervensystems zeigten und weitere ca. 14% angehende Schäden verschiedenen Ausmaßes aufweisen.

Im Gegensatz zu Ewing et al. (10) sind wir der Meinung, daß die Werte des Tests nicht erst bei einer weitgehenden Zerstörung des sympathischen Nervensystems pathologisch werden, sondern wir stellten fest, daß es mit Einschränkungen möglich ist, graduelle Unterschiede schon im Krankheitsverlauf durch die Meßwerte aufzuzeigen.

Keinesfalls darf alleine der fehlende Herzfrequenzanstieg als Zeichen einer Läsion des autonomen Nervensystems gewertet werden (11). Eine geringe Frequenzänderung nach dem Kippen in die Vertikale bei ebenfalls geringem Abfall des systolischen Blutdrucks (wie oben beschrieben) zeigt nach unserer Meinung nur, daß der Proband möglicherweise die durch die Orthostase bedingte Volumensverschiebung durch eine andere, sympathisch innervierte Reaktionsform kompensiert. Als Beispiel wäre hier die besonders verstärkte Vaskonstriktion zu nennen, um das HMV aufrecht zu erhalten.

8. Zusammenfassung

An 22 Diabetikern und 21 gesunden Probanden, die an Alter und Gewicht vergleichbar waren, wurde mit Hilfe verschiedener Untersuchungsmethoden die Funktion des autonomen Nervensystems untersucht.

Neben der Ruhefrequenzbestimmung wurde ein Valsalva Versuch, Taktatmen und ein modifizierter Schellong Versuch durchgeführt.

Unterschiede in der Ruhefrequenz konnten nicht festgestellt werden.

Der Valsalva Versuch und das Taktatmen zeigten signifikante Unterschiede in der Herzfrequenzvariabilität zwischen beiden Gruppen. Bei unseren Gruppen erwies sich jedoch der Valsalva Versuch dem Versuch mit dem Taktatmen als überlegen.

Bei der Diabetikergruppe fanden wir bei 36% Anzeichen für eine Schädigung des parasympathischen Anteils des autonomen Nervensystems.

Auch beim Schellong Versuch zur Beurteilung des sympathischen Anteils des autonomen Nervensystems stellten sich Unterschiede zwischen beiden Gruppen heraus. Nach Auswertung von Herzfrequenz- und Blutdruckentwicklung über den gesamten Zeitraum des Versuchs fanden sich bei 14% der Diabetiker angehende und bei weiteren 10% bereits schwere Schäden des sympathischen Anteils.

Durch Kombination dieser drei bzw. zwei Tests, die weder belastend noch invasiv sind, war es möglich, eine autonome Neuropathie des cardio-vasculären Systems aufzudecken und zum Teil graduell einzustufen.

9. Literaturverzeichnis

- (1) Aisch W., Panzram N., Tiedt N., Kaiser W.D.,
Aktive und passive Orthostase bei autonomer
diabethischer Neuropathie
Dt. Gesundh.-Wesen 37 1084-1088 (1982)
- (2) Bennet T., Farquhar I.K., Hosking D.J.,
Assessment of Methods for Estimating Autonomic
Nervous Control of the Heart of Patients with
Diabetes mellitus.
Diabetes 27 1167-74 (1978)
- (3) Bennet T., Riggott P.A., Hosking D.J., Hampton J.R.,
Twenty-Four Hour Monitoring of Heart Rate
and Activity in Patients with Diabetes mellitus:
A Comperation with Clinic Investigations.
Brit. med. J. 1 1250 (1976)
- (4) Campbell I.W., McGarry S., Smith N., Neilson J.M.,
Clarke B.F.,
Continous Electrocardiographic Recording During
Exercise in Young Male Diabetics. A Computor
Study.
Brit. Heart J. 37 277 (1975)
- (5) Ewing D.J.,
Cardiovascular Reflexes and Autonomic Neuro-
pathy
Clin. Sci. Mol. Med. 55 321-7 (1978)
- (6) Ewing D.J., Campell I.W., Clarke B.F.,
Assessment of Cardiovascular Effects in Diabetic
Autonomic Neuropathy and Prognostic Implications
Ann. Intern. Med. 92 308-11 (1980)
- (8) Ewing D.J., Campbell I.W., Clarke B.F.,
Heart Rate Changes in Diabetes mellitus
Lancet 1 183-86 (1981)

- (9) Ewing D.J., Clarke B.F., Campbell I.W.,
Mortality in Diabetic Autonomic Neuropathy
Lancet 1 601-3 (1976)
- (10) Ewing D.J., Clarke B.F.,
Diagnosis and Management of Diabetic Autonomic
Neuropathy
Brit. Med. J. 285 916 (1982)
- (11) Ewing D.J., Hume L., Campbell I.W., Murray A.,
Neilson J.M.M., Clarke B.F.,
Autonomic Mechanism in the Initial Heart Rate
Response to Standing.
J. Appl. Physiol. 49 (5) 809-14 (1980)
- (12) French E.B., Kilpatrick R.,
Role of Mechanism in Hypoglycaemic Reactions
in Man
Clin. Sci. 14 639-51 (1955)
- (13) Hollwich F.,
Augenheilkunde
9. Auflage Georg Thieme Verlag (1979)
- (14) Levin A.B.,
A Simple Test of Cardiac Function Based upon
the Heart Rate Changes Induced by the Valsalva
Maneuver
Am. J. Cardiol. 18 90-99 (1966)
- (15) Lloyd-Mostyn R.H., Watkins P.J.,
Defective Innervation of Heart in Diabetic
Autonomic Neuropathy
Brit. med. J. 3 15-17 (1975)
- (16) Low P.A., Walsh J.C., Huang C.Y., McLeod J.G.,
The Sympathetic Nervous System in Diabetic
Neuropathy
Brain 98 341 (1975)

- (17) Mackay J.D., Page M.Mc.B., Cambridge J., Watkins P.J.,
Diabetic Autonomic Neuropathy.
The Diagnostic Value of Heart Rate Monitoring
Diabetologia 18 471-8 (1980)
- (18) Marchal de Calvic (sic)
Recherches sur les accidents diabetique et enai
d'une theorie general du diabete
Paris 1864 (Zitat aus 29)
- (19) Martin M.M.,
Diabetic Neuropathy:
A Clinical Study of 150 Cases
Brain 76 594-625 (1953)
- (20) Panzram G., Aisch W.,
Die autonome, viscerale Neuropathie bei
Diabetes mellitus
Dt. Gesundheitswesen 34 1881-85 (1979)
- (21) Rundles R.W.,
Diabetic Neuropathy
Medicine 24 111-60 (1945)
- (22) Schellong F.,
Regulationsprüfung des Kreislaufs
Verlag von Dr. D. Steinkopff 2. Auflage (1954)
- (23) Schmidt R.F., Thews G.,
Physiologie des Menschen
Springer Verlag 22. Auflage (1985)
- (24) Sharpey-Schafer E.P., Taylor P.J.,
Absent Circulatory Reflexes in Diabetic
Neuritis
Lancet 1 559-62 (1960)

- (25) Smith S.A.,
Reduced Sinus Arrhythmia in Diabetic Autonomic
Neuropathy: Diagnostic Value of an Age-related
Normal Range.
Brit. med. J. 285 1599-1601 (1982)
- (26) Stowers M.,
Leserbrief auf den Artikel von Ewing D.J. und
Clarke B.F. im Brit. med. J. vom 2. Okt. 1982
S. 916 (siehe Quelle 10)
Brit. med. J. 285 1353 (1982)
- (27) Thulesius O., Ferner U.,
Diagnose der orthostatischen Hypotonie
Z. Kreisl.-Forsch. 61 742 (1972)
- (28) Wheeler T., Watkins P.J.,
Cardiac Denervation in Diabetes
Brit. med. J. 4 584-86 (1973)
- (29) Wieling W., Borst C., van Do gen Torman M.A., van der
Hofstede J., van Brederode J.F.M., Endert E.,
Relationship between Impaired Parasympathetic
and Sympathetic Cardiovascular Control in
Diabetes Mellitus
Diabetologia 24 433-27 (1983)

Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Maier, Richard
Geburtsdatum: 31.7.1956
Geburtsort: East Orange New Jersey U.S.A.
(lebe seit 1959 in Deutschland)
Staatsangehörigkeit: deutsch / U.S.A.
Familienstand: ledig
Eltern: Hermann Maier, Maschinenbaumeister
Maria Anna Maier, geb. Schneider

Ausbildungsdaten:

Schulausbildung: 1962 - 68 Grundschule in München
1968 - 74 Maria-Theresia-Gymnasium München
1974 - 77 Nymphenburger Gymnasium München
1977 - 79 Wartezeit zum Medizinstudium.
In dieser Zeit u.a. neun Monate
Beschäftigung als Krankenpflege-
helfer im Krankenhaus Neuperlach.

Studium: 1979 - 85 Ludwig-Maximilians-Universität
München
Fachrichtung: Medizin
Abschluß: Approbation als Arzt
am 5.7.1985

Beruf: Seit September 1985
Ass. Arzt im
bakteriol./serol./immunol.
Labor im Städt. Krankenhaus
Harlaching

München, den 1.4.1986

